

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/FR05/000755

International filing date: 30 March 2005 (30.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: FR  
Number: 04.03359  
Filing date: 31 March 2004 (31.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 13 June 2005 (13.06.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 14 DEC. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

A stylized, handwritten signature in black ink, appearing to read 'M+leuc'.

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint-Petersbourg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr





26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

N° Indigo 0 825 83 85 87

0,15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réservé à l'INPI

 REMISE DE LA DÉCLARATION  
 DATE 31 MARS 2004  
 LIEU 75 INPI PARIS 26Bis SP

0403359

N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

PAR L'INPI

31 MARS 2004

Vos références pour ce dossier

(facultatif) 71084-OX

**BREVET D'INVENTION  
 CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*04

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**

page 1/2

**BR1**

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 @ W / 030103

**1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE  
 À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE**

 LES LABORATOIRES SERVIER  
 Direction Brevets  
 12, Place de la Défense  
 92415 COURBEVOIE Cedex  
 FRANCE
**Confirmation d'un dépôt par télécopie**☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie**2 NATURE DE LA DEMANDE**

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

Demande de brevet initiale

N°

Date

ou demande de certificat d'utilité initiale

N°

Date

Transformation d'une demande de  
brevet européen *Demande de brevet initiale*☐

N°

Date

**3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)**
 NOUVELLE ASSOCIATION ENTRE UN COMPOSE HETEROCYCLIQUE ET UN AGENT ANTIOXYDANT  
 ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT
**4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ**
**OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE  
 LA DATE DE DÉPÔT D'UNE  
 DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE**

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»**5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)**☒ Personne morale☐ Personne physiqueNom  
ou dénomination sociale

LES LABORATOIRES SERVIER

Prénoms

Forme juridique

N° SIREN

Code APE-NAF

Domicile

Rue

12, Place de la Défense

ou

siège

Code postal et ville

92415 COURBEVOIE Cedex

Pays

FRANCE

Nationalité

FRANCAISE

N° de téléphone (facultatif)

01.55.72.60.00

N° de télécopie (facultatif) 01.55.72.72.13

Adresse électronique (facultatif)

☒ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»Remplir impérativement la 2<sup>ème</sup> page



# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE  
page 2/2

BR2

REMISE DES DÉCLARATIONS **31 MARS 2004** Réserve à l'INPI  
 DATE **75 INPI PARIS 26Bis SP**  
 LIEU **0403359**  
 N° D'ENREGISTREMENT  
 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 191203

<b>6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)</b>		
Nom		KUEHM-CAUBERE
Prénom		Catherine
Cabinet ou Société		LES LABORATOIRES SERVIER
Nationalité		
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	12, Place de la Défense
	Code postal et ville	92141 COURBEVOIE Cedex
	Pays	FRANCE
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13
Adresse électronique (facultatif)		
<b>7 INVENTEUR (S)</b>		<b>Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques</b>
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		<b>Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)</b>
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		<b>Choix à faire obligatoirement au dépôt (cf. Notice explicative Rubrique 8)</b>
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		<b>Uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence): AG <input type="checkbox"/>
<b>10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS</b>		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/>
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/>
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
<b>11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)  Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>  


**BREVET D'INVENTION**  
**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*04

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**

Page suite N° 1.../1...

**BR** SUITE

REMISE 01 MARS 2004  
 DATE  
 LIEU 75 INPI PARIS 26Bis SP  
 N° D'ENREGISTREMENT 0403359  
 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 829 @ W / 210103

**Vos références pour ce dossier (facultatif)**

71084-OX

**4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ**  
**OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE**  
**LA DATE DE DÉPÔT D'UNE**  
**DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE**

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

**5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)**
☒ **Personne morale**☐ **Personne physique**

Nom

ou dénomination sociale

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)

Prénoms

Forme juridique

N° SIREN

Code APE-NAF

Domicile

ou

siège

Rue

3, rue Michel-Ange

Code postal et ville

75151 PARIS Cedex 16

Pays

FRANCE

Nationalité

FRANCAISE

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

**5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)**
☐ **Personne morale**☐ **Personne physique**

Nom

ou dénomination sociale

Prénoms

Forme juridique

N° SIREN

Code APE-NAF

Domicile

ou

siège

Rue

Code postal et ville

Pays

Nationalité

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

**11 SIGNATURE DU DEMANDEUR**  
**OU DU MANDATAIRE**

(Nom et qualité du signataire)

  
 Catherine KUEHM-CAUBERE,  
 Ingénieur Brevets

**VISA DE LA PRÉFECTURE**  
**OU DE L'INPI**

La présente invention concerne une nouvelle association entre un dérivé hétérocyclique et un agent antioxydant pour l'obtention de compositions pharmaceutiques utiles dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25.

5 L'obésité est un problème majeur de santé publique dans tous les pays développés. En progression constante également dans les pays en voie de développement, elle atteint une population de plus en plus jeune. L'obésité est un facteur de risque bien établi pour les maladies cardiovasculaires et elle est associée avec une augmentation significative des  
10 risques d'accidents vasculaires cérébraux, de diabète non insulino-dépendant, de calculs vésiculaires, de dysfonctions respiratoires, d'ostéoarthrite, de plusieurs formes de cancer et de mort prématurée.

Chez les obèses, il a été démontré que la génération d'espèces oxygénées réactives libérées par les monocytes et les leucocytes était fortement augmentée par rapport à des sujets non obèses (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362). Les concentrations plasmatiques  
15 élevées de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF $\alpha$ ) chez les obèses stimulent les processus inflammatoires (J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, 83, 2907-2910) et sont responsables de la génération d'espèces oxygénées réactives par les leucocytes (Oncogene, 1998, 17, 1639-1651).

L'état pathologique de l'obésité est également associé à une augmentation de l'oxydation  
20 des lipides et des protéines qui peut être à l'origine de concentrations plasmatiques importantes d'acides 9- et 13-hydroxyoctadécadiénoïques (9-HODE et 13-HODE) (Totowa : Humano. Press., 1998, 147-155), index clés de la peroxydation lipidique (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362). Parallèlement, les capacités "antioxydantes" de l'organisme diminuent.

25 Chez les sujets obèses, il a été démontré que la prise alimentaire excessive génère des dommages lipidiques et protéiques importants. La surconsommation de calories chez les obèses peut entraîner la génération de radicaux libres et les exposer à des lésions oxydatives importantes contribuant à maintenir l'état d'obésité.

Les marqueurs spécifiques de l'oxydation sont significativement diminués lors d'une diète de 48 heures ou d'une restriction calorique qui s'accompagne de la perte de poids (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362).

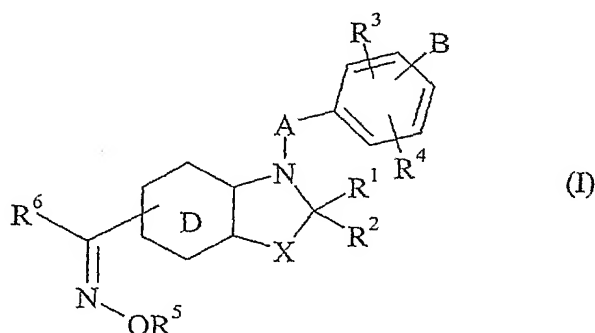
Une stratégie visant à réduire la "charge en oxydation" de l'organisme tout en favorisant les métabolismes lipidique et glucidique devrait conduire à une exacerbation des effets et par voie de conséquence à une perte de poids chez les sujets obèses ou présentant une surcharge pondérale.

La présente invention concerne plus particulièrement l'association entre un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique de l'organisme et un agent antioxydant.

Cette association est nouvelle et présente des propriétés pharmacologiques tout à fait surprenantes dans le domaine de l'obésité.

Plus particulièrement, l'invention concerne l'association entre un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique ayant une structure hétérocyclique et un agent antioxydant.

Les dérivés hétérocycliques favorisant les métabolismes lipidique et glucidique selon l'invention sont plus particulièrement les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- X représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupement CH<sub>2</sub> ou CH(R<sup>2</sup>) (dans lequel R<sup>2</sup> forme avec R<sup>2</sup> une liaison supplémentaire),



- 5

○  $R^1$  et  $R^2$ , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkyloxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, amino, alkylamino ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié ou dialkylamino ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,

ou  $R^1$  et  $R^2$  forment ensemble un groupement oxo, thioxo ou imino,

$R^2$  pouvant de plus former avec  $R'^2$  une liaison supplémentaire,
- 10

○ A représente une chaîne alkylène ( $C_1-C_6$ ) dont un groupement  $CH_2$  peut être remplacé par un hétéroatome choisi parmi oxygène ou soufre, ou par un groupement  $NR_a$  (où  $R_a$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié), ou par un groupement phénylène ou naphtylène,
- 15

○  $R^3$  et  $R^4$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement R, OR ou  $NRR'$  (où R et  $R'$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkényle ( $C_2-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkynyle ( $C_2-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, arylalkényle ( $C_2-C_6$ ) linéaire ou ramifié, arylalkynyle ( $C_2-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkényle ( $C_2-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkynyle ( $C_2-C_6$ ) linéaire ou ramifié, cycloalkyle ( $C_3-C_8$ ), cycloalkyl( $C_3-C_8$ )alkyle( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié ou polyhalogénoalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié),

20

ou  $R^3$  et  $R^4$  forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent, lorsqu'ils sont portés par deux atomes de carbone adjacents, un cycle comportant 5 ou 6 chaînons et pouvant contenir un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,
- 25

○  $R^5$  et  $R^6$ , identiques ou différents, représentent un groupement R tel que défini précédemment,

○ D représente :

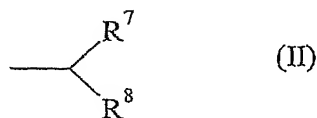
$$\begin{array}{c} R'^2 \\ | \\ CH \end{array}$$

un noyau benzénique et dans ce cas X ne peut représenter un groupement tel que défini précédemment,

ou D représente un noyau pyridinique, pyrazinique, pyrimidinique ou pyridazinique,

- B représente un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, ou alkényle ( $C_2-C_6$ ) linéaire ou ramifié, ces groupements étant substitués :

♦ par un groupement de formule (II) :



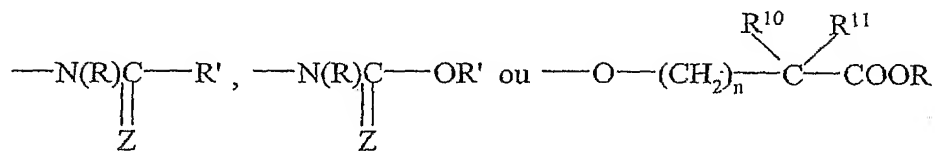
dans laquelle : -  $R^7$  représente un groupement  $\text{---}\overset{\text{Z}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{---OR}$  ,  $\text{---}\overset{\text{Z}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{---NRR}'$  ,

$\text{---}\overset{\text{Z}}{\underset{\parallel}{\text{N(R)C}}}\text{---R}'$  ou  $\text{---}\overset{\text{Z}}{\underset{\parallel}{\text{N(R)C}}}\text{---OR}'$  dans lesquels Z représente un atome d'oxygène ou de soufre et R et  $R'$  sont tels que définis précédemment,

- et  $R^8$  représente un groupement aryle, arylalkyle dont la partie alkyle contient de 1 à 6 atomes de carbone et peut être linéaire ou ramifiée, hétéroaryle, hétéroarylalkyle dont la partie alkyle contient 1 à 6 atomes de carbone et peut être linéaire ou ramifiée, CN, tétrazole,  $\text{---OR}$  ,  $\text{---NRR}'$  ,  $\text{---}\overset{\text{Z}}{\underset{\parallel}{\text{N(R)C}}}\text{---R}'$

ou  $\text{---}\overset{\text{Z}}{\underset{\parallel}{\text{N(R)C}}}\text{---OR}'$  dans lesquels Z, R et  $R'$  sont tels que définis précédemment,

♦ ou par un groupement  $R^9$  où  $R^9$  représente un groupement CN, tétrazole,



dans lesquels Z, R et  $R'$  sont tels que définis précédemment, n représente 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, et  $R^{10}$  et  $R^{11}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié étant entendu que  $R^{10}$  et  $R^{11}$  ne peuvent représenter simultanément un atome d'hydrogène,

ou B représente un groupement de formule (II) ou un groupement  $R^9$  tels que définis précédemment,

étant entendu que :

\* par aryle on entend un groupement phényle, naphthyle ou biphényle, ces groupements pouvant être partiellement hydrogénés,

\* par hétéroaryle on entend tout groupement aromatique mono ou bicyclique contenant 5 à 10 chaînons, pouvant être partiellement hydrogéné sur un des cycles dans le cas des hétéroaryles bicycliques, et contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre,

les groupements aryle et hétéroaryle ainsi définis pouvant être substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy carboxy, formyle,  $NR_bR_c$  (dans lequel  $R_b$  et  $R_c$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle ou hétéroaryle), ester, amido, nitro, cyano, ou atomes d'halogène,

leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

Encore plus préférentiellement, les dérivés hétérocycliques de l'association selon l'invention sont :

\* le 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,

\* le 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,

\* le 3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl}-2-(2,2,2-trifluoroéthoxy)propanoate de méthyle,

\* le 3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl}-2-(2,2,2-trifluoroéthoxy)propanoate de méthyle,

- \* l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl}propanoïque,
- \* l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl}propanoïque,
- 5    \* le 3-{4-[2-(6-[(3-chlorophényl)(méthoxyimino)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl}-2-éthoxypropanoate de méthyle,
- \* le 3-{4-[2-(6-[(3-chlorophényl)(hydroxyimino)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl}-2-éthoxypropanoate de méthyle,
- \* le 2-methoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,
- 10    \* le 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,
- \* le 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,
- 15    \* le 2-[(butoxycarbonyl)amino]-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,
- \* le 3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl}-2-[(phénoxycarbonyl)amino]propanoate de méthyle,
- \* le 2-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,
- 20    \* le 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)(méthyl)amino]-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,
- \* la *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phénylalanine,

- \* la *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phénylalanine,
- \* le 2-amino-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,
- 5 \* le 2-amino-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,
- \* le 3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}-2-(méthylamino)propanoate de méthyle,

10 leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Les agents antioxydants selon l'invention sont plus particulièrement des agents antiradicalaires ou piègeurs de radicaux libres, des agents antilipopéroxydants, des agents chélatants ou des agents capables de régénérer les antioxydants endogènes comme le glutathion, la vitamine C ou la vitamine E, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à  
15 une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

20 Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la *tert*-butylamine, etc...

L'agent antioxydant de l'association selon l'invention est plus préférentiellement représenté par des dérivés de quinones comme l'ubiquinone ou coenzyme Q<sub>10</sub>, qui agit en tant que  
25 piègeur de radicaux libres mais qui est également capable de régénérer de la vitamine E.

L'association préférée selon l'invention est l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoïque et le coenzyme Q<sub>10</sub>.

Par ailleurs, l'association selon l'invention entre un composé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et un agent antioxydant possède des propriétés pharmacologiques tout à fait surprenantes : la demanderesse a en effet mis en évidence l'existence d'une synergie entre les deux composés de l'association permettant d'obtenir une réduction très significative de la masse grasse corporelle la rendant utile dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25.

L'obésité aux Etats-Unis atteint 20 % des hommes et 25 % des femmes. Sont considérés comme obèses les patients d'indice de poids corporel (IMC = poids (kg) / taille<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>)) supérieur ou égal à 30 (Int. J. Obes., 1998, 22, 39-47 ; Obesity Lancet, 1997, 350, 423-426). L'obésité (IMC  $\geq$  30) et les surcharges pondérales (25 < IMC < 30) peuvent avoir plusieurs origines : elles peuvent survenir à la suite d'une dérégulation de la prise de nourriture, d'une dérégulation hormonale ou encore à la suite de l'administration d'un traitement : un traitement antidiabétique de type II avec les sulfonylurées entraîne une prise de poids chez les patients. De même dans le diabète de type I (insulino-dépendant), l'insulinothérapie est également une source de prise de poids corporel chez les malades (In Progress in Obesity Research, 8<sup>th</sup> International Congress on Obesity, 1999, 739-746 ; Annals of Internal Medicine, 1998, 128, 165-175).

L'obésité et les surcharges pondérales sont des facteurs de risque bien établis pour les maladies cardiovasculaires : elles sont associées à une augmentation significative des risques d'accidents vasculaires cérébraux, de diabète non-insulino-dépendant car elles prédisposent à l'insulino-résistance, aux dyslipidémies et à l'apparition de maladies macrovasculaires (néphropathies, rétinopathies, angiopathies).

D'autres pathologies sont la conséquence de l'obésité ou de surcharges pondérales : on peut citer en particulier les calculs vésiculaires, les dysfonctions respiratoires, plusieurs formes

de cancers et dans les cas d'obésité très sévère la mort prématurée (N. Engl. J. Med., 1995, 333, 677-385 ; JAMA, 1993, 270, 2207-2212).

L'association selon l'invention permet d'obtenir une perte de poids qui même modérée réduit significativement tous les facteurs de risque associés à l'obésité (Int. J. Obes., 1997, 21, 55-9 ; Int. J. Obes., 1992, 21, S5-9).

L'association selon l'invention trouve donc son utilité dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25.

L'invention concerne donc l'utilisation de l'association entre un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et un agent antioxydant pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30.

En particulier, l'association selon l'invention est utile dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement thérapeutique, comme le traitement du diabète de type I ou II.

L'invention concerne donc l'utilisation de l'association entre un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et un agent antioxydant pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement thérapeutique, comme le traitement du diabète de type I ou II.

L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant l'association entre un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et un agent antioxydant telle que définie précédemment en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les

comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

En particulier, l'invention concerne les compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule (I) telle que définie précédemment et un agent antioxydant comme le coenzyme Q<sub>10</sub> ou la vitamine E en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,1 mg et 1 g de chaque composant de l'association par 24 heures en une ou plusieurs prises.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

#### **EXEMPLE A : Variation du poids corporel**

Des souris mâles C57 Black 6 ob/ob de 8 à 12 semaines ont été utilisées. Après mise en quarantaine d'une semaine, elles ont été pesées puis randomisées en fonction de leur poids, et 6 groupes homogènes (poids de départ non significativement différent) ont été formés. Après avoir été pesées, les différentes molécules à tester sont injectées par voie intrapéritonéale une fois par jour pendant 7 jours. Les molécules sont injectées dans une solution DMSO 5 % / Solutol 15 % / Qsp H<sub>2</sub>O chauffée à 65°C pour assurer une bonne dissolution. La solution est de plus préchauffée avant injection. Les souris sont pesées tous les jours et le poids obtenu après 7 jours de traitement est relevé.

Les résultats obtenus avec l'association selon l'invention montrent :

- que l'association permet de réduire significativement le poids des souris obèses,
- qu'il existe une synergie entre les 2 composants de l'association, la perte de poids constatée étant bien supérieure avec l'association qu'avec chaque composant administré seul.



**EXEMPLE B : Composition pharmaceutique**

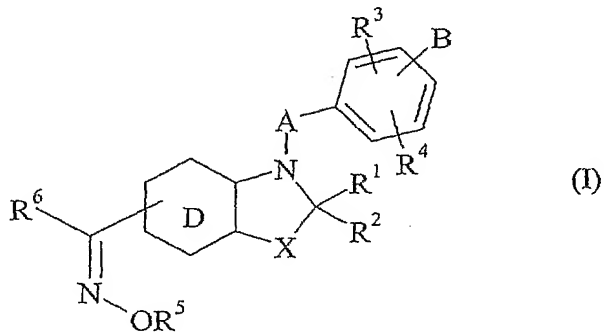
100 comprimés dosés à 30 mg de l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl}propanoïque et 10 mg de coenzyme Q<sub>10</sub>

5	Acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl}propanoïque.....	3 g
	Coenzyme Q <sub>10</sub> .....	1 g
	Amidon de blé .....	20 g
	Amidon de maïs.....	20 g
10	Lactose.....	30 g
	Stéarate de magnésium .....	2 g
	Silice .....	1 g
	Hydroxypropylcellulose .....	2 g

## REVENDECATIONS

1. Association contenant un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et un agent antioxydant.

- 5 lipidique et glucidique est un composé de formule (I) :



dans laquelle :

- 10 •  $R^1$  et  $R^2$ , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkyloxy ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkoxy ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, amino, alkylamino ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié ou dialkylamino ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié,
- 15 ou  $R^1$  et  $R^2$  forment ensemble un groupement oxo, thioxo ou imino,  $R^2$  pouvant de plus former avec  $R'^2$  une liaison supplémentaire,
- A représente une chaîne alkylène ( $C_1$ - $C_6$ ) dont un groupement  $CH_2$  peut être remplacé par un hétéroatome choisi parmi oxygène ou soufre, ou par un groupement  $NR_n$  (où  $R_n$

représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié), ou par un groupement phénylène ou naphtylène,

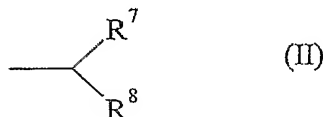
- 5      \*  $R^3$  et  $R^4$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement R, OR ou  $NRR'$  (où R et  $R'$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkényle ( $C_2-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkynyle ( $C_2-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, arylalkényle ( $C_2-C_6$ ) linéaire ou ramifié, arylalkynyle ( $C_2-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkényle ( $C_2-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkynyle ( $C_2-C_6$ ) linéaire ou ramifié, cycloalkyle ( $C_3-C_8$ ), cycloalkyl( $C_3-C_8$ )alkyle( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié ou polyhalogénoalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, ou  $R^3$  et  $R^4$  forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent, lorsqu'ils sont portés par deux atomes de carbone adjacents, un cycle comportant 5 ou 6 chaînons et pouvant contenir un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

- 15      \*  $R^5$  et  $R^6$ , identiques ou différents, représentent un groupement R tel que défini précédemment,

- 15      \* D représente :  
un noyau benzénique et dans ce cas X ne peut représenter un groupement  $\begin{array}{c} R^2 \\ | \\ CH \end{array}$  tel que défini précédemment,  
20      ou D représente un noyau pyridinique, pyrazinique, pyrimidinique ou pyridazinique,

- \* B représente un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, ou alkényle ( $C_2-C_6$ ) linéaire ou ramifié, ces groupements étant substitués :

♦ par un groupement de formule (II) :



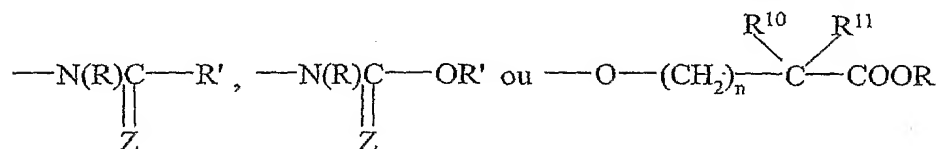
- 25      dans laquelle :      -  $R^7$  représente un groupement  $\begin{array}{c} Z \\ || \\ -C-OR \end{array}$  ,  $\begin{array}{c} Z \\ || \\ -C-NRR' \end{array}$  ,

Z - 14 -

$\text{—N(R)C(=Z)—R'}$  ou  $\text{—N(R)C(=Z)—OR'}$  dans lesquels Z représente un atome d'oxygène ou de soufre et R et R' sont tels que définis précédemment,

- et R<sup>8</sup> représente un groupement aryle, arylalkyle dont la partie alkyle contient de 1 à 6 atomes de carbone et peut être linéaire ou ramifiée, hétéroaryle, hétéroarylalkyle dont la partie alkyle contient 1 à 6 atomes de carbone et peut être linéaire ou ramifiée, CN, tétrazole,  $\text{—OR}$ ,  $\text{—NRR'}$ ,  $\text{—N(R)C(=Z)—R'}$  ou  $\text{—N(R)C(=Z)—OR'}$  dans lesquels Z, R et R' sont tels que définis précédemment,

♦ ou par un groupement R<sup>9</sup> où R<sup>9</sup> représente un groupement CN, tétrazole,



dans lesquels Z, R et R' sont tels que définis précédemment, n représente 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, et R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié étant entendu que R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> ne peuvent représenter simultanément un atome d'hydrogène,

15 ou B représente un groupement de formule (II) ou un groupement R<sup>9</sup> tels que définis précédemment,

étant entendu que :

\* par aryle on entend un groupement phényle, naphtyle ou biphényle, ces groupements pouvant être partiellement hydrogénés,

20 \* par hétéroaryle on entend tout groupement aromatique mono ou bicyclique contenant 5 à 10 chaînons, pouvant être partiellement hydrogéné sur un des cycles dans le cas des hétéroaryles bicycliques, et contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre,

les groupements aryle et hétéroaryle ainsi définis pouvant être substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy carboxy, formyle,  $NR_bR_c$  (dans lequel  $R_b$  et  $R_c$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un  
5 groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle ou hétéroaryle), ester, amido, nitro, cyano, ou atomes d'halogène,

leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

10 3. Association selon la revendication 1 dans laquelle le dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique est l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoïque, ses énantiomères et diastéréoisomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

15 4. Association selon la revendication 1 dans laquelle l'agent antioxydant est le coenzyme  $Q_{10}$ .

5. Association selon la revendication 1 dans laquelle l'agent antioxydant est la vitamine E.

6. Association selon la revendication 1 qui est l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoïque et le coenzyme  $Q_{10}$ .

20 7. Association selon la revendication 1 qui est l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoïque et la vitamine E.

8. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique en association avec un agent antioxydant selon l'une

des revendications 1 à 7 seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

9. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement et/ou la prévention de l'obésité.

5 10. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement et/ou la prévention des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30.

11. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 7 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité.

10 12. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 7 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité induite par un traitement thérapeutique.

15 13. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 7 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité induite par un traitement du diabète de type I ou II.

14. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 7 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30.

20 15. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 7 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement thérapeutique.

16. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 7 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention des surcharges

- 17 -

pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement du diabète de type I ou II.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235\*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

**Vos références pour ce dossier**

(facultatif)

71084-OX

**N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL**

04 033 19

**TITRE DE L'INVENTION** (200 caractères ou espaces maximum)NOUVELLE ASSOCIATION ENTRE UN COMPOSE HETEROCYCLIQUE ET UN AGENT ANTIOXYDANT  
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**LE(S) DEMANDEUR(S) :**

LES LABORATOIRES SERVIER

12, Place de la Défense

92415 COURBEVOIE Cedex

FRANCE

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)

3, rue Michel Ange

75794 PARIS Cedex

FRANCE

**DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :** (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).

Nom

CASTEILLA

Prénoms

Louis

Adresse

Rue

46, avenue des Troubadours

Code postal et ville

31750 ESCALQUENS

Société d'appartenance (facultatif)

Nom

PENICAUD

Prénoms

Luc

Adresse

Rue

32, rue de Puymaurin

Code postal et ville

31400 TOULOUSE

Société d'appartenance (facultatif)

Nom

BERTHELOT

Prénoms

Pascal

Adresse

Rue

12, Mail du Bon Pêcheur

Code postal et ville

59320 HAUBOURDIN

Société d'appartenance (facultatif)

**DATE ET SIGNATURE(S)****DU (DES) DEMANDEUR(S)****OU DU MANDATAIRE**

(Nom et qualité du signataire)

Catherine KUEHM-CAUBERE,  
Ingénieur Brevets





DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

## BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



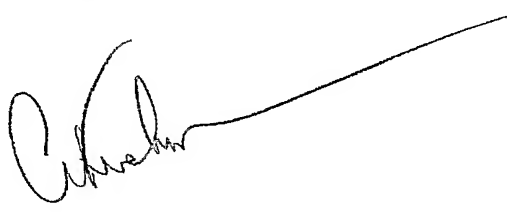
N° 11 235°02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		71084-OX	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0403369	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVELLE ASSOCIATION ENTRE UN COMPOSE HETEROCYCLIQUE ET UN AGENT ANTIOXYDANT ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) 3, rue Michel Ange 75794 PARIS Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		DACQUET	
Prénoms		Catherine	
Adresse	Rue	5, rue des Dardanelles	
	Code postal et ville	75017	PARIS
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		CAIGNARD	
Prénoms		Daniel-Henri	
Adresse	Rue	22, avenue de la République	
	Code postal et ville	78230	LE PECQ
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.



